

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tyverb 250 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém ditosilato de lapatinib mono-hidratado, equivalente a 250 mg de lapatinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos ovais, biconvexos, amarelos, revestidos por película, com gravação “GS XJG” numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tyverb é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama, cujos tumores sobre-expressem o HER2 (ErbB2);

- em associação com capecitabina para os doentes com cancro da mama avançado ou metastizado com doença progressiva após terapêutica prévia, que deve ter incluído antraciclina e taxanos e terapêutica com trastuzumab, em contexto metastático (ver secção 5.1).
- em associação com trastuzumab para doentes com recetores hormonais negativos na doença metastizada que progrediu com terapêutica(s) prévia de trastuzumab em associação com quimioterapia (ver secção 5.1).
- em associação com um inibidor da aromatase para mulheres pós-menopáusicas com doença metastizada com recetores hormonais positivos, não elegíveis no presente para quimioterapia. Os doentes no estudo de registo não foram previamente tratados com trastuzumab ou com um inibidor da aromatase (ver secções 4.4 e 5.1). Não existem dados disponíveis sobre a eficácia desta associação relativamente a trastuzumab em associação com um inibidor da aromatase, nesta população de doentes.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Tyverb só deverá ser iniciado por um médico com experiência na administração de medicamentos antineoplásicos.

Os tumores que apresentem sobre-expressão do HER2 (ErbB2) são definidos por IHC3+, ou IHC2+ com amplificação do gene ou amplificação do gene isolado. O *status* HER2 deve ser determinado por métodos exatos e validados.

Posologia

Posologia da associação Tyverb/capecitabina

A dose recomendada de Tyverb é 1250 mg (i.e. cinco comprimidos) uma vez por dia de forma contínua.

A dose recomendada de capecitabina é 2000 mg/m²/dia tomada em 2 doses com intervalo de 12 horas nos dias 1-14 em ciclos de 21 dias (ver secção 5.1). A capecitabina deve ser tomada com alimentos ou nos 30 minutos a seguir à refeição. Por favor consultar o Resumo das Características do Medicamento da capecitabina.

Posologia da associação Tyverb/trastuzumab

A dose recomendada de Tyverb é 1000 mg (i.e. quatro comprimidos) uma vez por dia de forma contínua.

A dose recomendada de trastuzumab é 4 mg/kg administrada como dose inicial intravenosa, seguida de 2 mg/kg por via intravenosa semanalmente (ver secção 5.1). Por favor consultar o Resumo das Características do Medicamento do trastuzumab.

Posologia da associação Tyverb/inibidor da aromatase

A dose recomendada de Tyverb é 1500 mg (i.e. seis comprimidos) uma vez por dia de forma contínua.

Por favor consultar o Resumo das Características do Medicamento do inibidor da aromatase administrado em associação para mais informações sobre a posologia.

Redução da dose ou atraso na sua administração

Acontecimentos cardíacos

De acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Cancro (NCI CTCAE) o tratamento com Tyverb deve ser descontinuado em doentes com sintomas associados com diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF) de grau 3 ou superior ou se a LVEF descer abaixo dos limites mínimos instituídos como normais (ver secção 4.4). Tyverb pode ser reiniciado a uma dose reduzida (750 mg/dia quando administrado com trastuzumab, 1000 mg/dia quando administrado com capecitabina ou 1250 mg/dia quando administrado com um inibidor da aromatase) após um intervalo mínimo de 2 semanas e se a LVEF recuperar a normalidade e o doente estiver assintomático.

Doença pulmonar intersticial/pneumonite

Tyverb deve ser descontinuado nos doentes que apresentem sintomas pulmonares de grau 3 ou superior segundo o NCI CTCAE (ver secção 4.4).

Diarreia

A administração de Tyverb deve ser interrompida em doentes com diarreia de grau 3 segundo o NCI CTCAE ou grau 1 ou 2 com complicações associadas (cólica abdominal moderada a grave, náuseas ou vómitos de grau 2 ou superior segundo os critérios NCI CTCAE, estado geral debilitado, febre, sépsis, neutropenia, hemorragia franca ou desidratação) (ver secções 4.4 e 4.8). Tyverb pode ser reiniciado a uma dose mais baixa (reduzida de 1000 mg/dia para 750 mg/dia, de 1250 mg/dia para 1000 mg/dia ou de 1500 mg/dia para 1250 mg/dia), quando a diarreia melhorar para grau 1 ou inferior. A administração de Tyverb deve ser descontinuada permanentemente nos doentes com diarreia de grau 4 segundo o NCI CTCAE.

Outras toxicidades

A descontinuação ou interrupção da administração de Tyverb pode ser considerada quando um doente desenvolve toxicidade de grau 2 ou superior segundo o NCI CTCAE. Quando a toxicidade reduzir para grau 1 ou inferior, a terapêutica pode ser reiniciada com 1000 mg/dia quando administrado com trastuzumab, 1250 mg/dia quando administrado com capecitabina ou com 1500 mg/dia quando administrado com um inibidor da aromatase. Se a toxicidade reaparecer, então Tyverb deve ser reiniciado numa dose ainda mais baixa (750 mg/dia quando administrado com trastuzumab, 1000 mg/dia quando administrado com capecitabina ou 1250 mg/dia quando administrado com um inibidor da aromatase).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. É recomendada precaução em doentes com compromisso renal grave uma vez que não existe informação sobre o uso de Tyverb nesta população (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Tyverb deve ser descontinuado se as alterações à função hepática forem graves e os doentes não devem voltar a ser tratados (ver secção 4.4).

A administração de Tyverb a doentes com compromisso hepático moderado a grave deve ser feita com precaução devido ao aumento na exposição ao medicamento. Os dados disponíveis em doentes com compromisso hepático são limitados para permitir recomendar um ajuste de dose (ver secção 5.2).

Idosos

A informação existente sobre o uso de Tyverb/ capecitabina e Tyverb/ trastuzumab em doentes de idade ≥ 65 anos é limitada.

No ensaio clínico de fase III de Tyverb em associação com letrozol, do total de doentes com cancro da mama metastático com recetores hormonais positivos (população em intenção de tratar N= 642), 44% tinham ≥ 65 anos de idade. Globalmente não foram observadas diferenças na eficácia e segurança da associação de Tyverb e letrozol entre estes doentes e os de < 65 anos de idade.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Tyverb em crianças com menos de 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Tyverb é utilizado por via oral.

A dose diária de Tyverb não deve ser dividida. Tyverb deve ser tomado pelo menos uma hora antes, ou pelo menos uma hora após a refeição. Para minimizar a variabilidade individual do doente, a administração de Tyverb deve ser padronizada em relação à ingestão de alimentos, por exemplo ser sempre tomado uma hora antes de uma refeição (ver secção 4.5 e 5.2 para informação sobre absorção).

As doses esquecidas não devem ser compensadas e a posologia deve ser retomada na próxima dose diária habitual (ver secção 4.9).

A informação completa descrita no Resumo das Características do Medicamento administrado em associação com Tyverb deve ser consultada para obtenção de detalhes relevantes sobre a sua posologia, incluindo reduções de dose, contraindicações e informação de segurança.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os dados demonstraram que Tyverb associado a quimioterapia é menos efetivo do que trastuzumab quando associado a quimioterapia.

Toxicidade cardíaca

O lapatinib foi associado a notificações de diminuição na LVEF (ver secção 4.8). O lapatinib não foi avaliado em doentes com insuficiência cardíaca sintomática. Deve tomar-se precaução quando a administração de Tyverb se destina a doentes com condições que possam comprometer a função ventricular esquerda (incluindo a administração concomitante de medicamentos potencialmente cardiotoxicos). A avaliação da função cardíaca, incluindo a determinação da LVEF, deve ser realizada em todos os doentes previamente ao tratamento com Tyverb, para assegurar que o doente tem uma LVEF inicial dentro dos limites normais instituídos. A LVEF deve continuar a ser monitorizada durante o tratamento com Tyverb para assegurar que não desce a um nível inaceitável (ver secção 4.2). Nalguns casos, a diminuição da LVEF pode ser grave e levar a insuficiência cardíaca. Foram notificados casos fatais; a causalidade das mortes é incerta. Em estudos do programa de desenvolvimento clínico para o lapatinib foram notificados acontecimentos cardíacos incluindo diminuição na LVEF em aproximadamente 1% dos doentes. Observou-se diminuição sintomática na LVEF em aproximadamente 0,3% dos doentes que receberam lapatinib. Contudo, quando lapatinib foi administrado em associação com trastuzumab em contexto metastático, a incidência de acontecimentos cardíacos incluindo a diminuição da LVEF foi superior (7%) em relação ao braço de tratamento de lapatinib em monoterapia (2%) no ensaio principal. Os acontecimentos cardíacos observados neste estudo foram comparáveis em natureza e gravidade aos observados previamente com lapatinib.

Foi demonstrado um prolongamento do intervalo QTc dependente da concentração num estudo dedicado, cruzado, controlado com placebo em indivíduos com tumores sólidos avançados.

Deve tomar-se precaução quando se administra Tyverb a doentes com situações que possam resultar em prolongamento QTc (incluindo hipocaliemia, hipomagnesemia, e síndrome de QT longo congénito), coadministração de outro medicamento que cause prolongamento QT ou condições que aumentem a exposição de lapatinib, tais como coadministração de inibidores potentes da CYP3A4. A hipocaliemia ou a hipomagnesemia devem ser corrigidas antes do início do tratamento. Antes da administração de Tyverb e uma a duas semanas depois do início do tratamento deverão ser realizados eletrocardiogramas com medição QT. Quando clinicamente indicado, por ex. após início de um tratamento concomitante que possa afetar o QT ou que possa interagir com lapatinib, devem também ser considerados ECG com medições.

Doença intersticial pulmonar e pneumonite

O lapatinib foi associado a notificações de toxicidade pulmonar incluindo doença intersticial pulmonar e pneumonite (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas de toxicidade pulmonar (dispneia, tosse, febre) e o tratamento deverá ser descontinuado nos doentes com sintomas de grau 3 ou superior segundo os critérios NCI CTCAE. A toxicidade pulmonar poderá ser grave e levar a insuficiência respiratória. Foram notificados casos fatais; a causalidade das mortes é incerta.

Hepatotoxicidade

Ocorreu hepatotoxicidade com a utilização de Tyverb, a qual poderá ser fatal em casos raros. A hepatotoxicidade pode ocorrer desde dias a vários meses após início do tratamento. Ao iniciar o tratamento os doentes deverão ser avisados da potencial hepatotoxicidade. A função hepática (transaminases, bilirrubina e fosfatase alcalina) deve ser monitorizada antes do início do tratamento e depois mensalmente, ou conforme clinicamente indicado. A administração de Tyverb deve ser descontinuada se as alterações na função hepática forem graves e os doentes não devem voltar a ser tratados. Os doentes portadores dos alelos HLA DQA1*02:01 e DRB1*07:01 têm um maior risco de desenvolver hepatotoxicidade associada à utilização de Tyverb. Num ensaio clínico aleatorizado e alargado de Tyverb em monoterapia (n=1194), a frequência cumulativa de lesão hepática grave (ALT > 5 vezes o limite superior do normal, NCI CTCAE grau 3) após 1 ano de tratamento foi 2,8 % no global. A frequência cumulativa nos doentes com alelos DQA1*02:01 e DRB1*07:01 foi 10,3% e em doentes não portadores destes alelos foi 0,5%. É comum ser portador dos alelos de risco HLA (15 a 25%) nas populações caucasiana, asiática, africana e hispânica, sendo menos comum (1%) na população japonesa.

É essencial precaução caso Tyverb seja prescrito a doentes com compromisso hepático moderado ou grave e a doentes com compromisso renal grave (ver secções 4.2 e 5.2).

Diarreia

Foram notificados casos de diarreia, incluindo diarreia grave no tratamento com Tyverb (ver secção 4.8). A diarreia pode ser potencialmente fatal se acompanhada de desidratação, insuficiência renal, neutropenia e/ou desequilíbrio eletrolítico e foram notificados casos fatais. A diarreia ocorre geralmente numa fase inicial durante o tratamento com Tyverb, sendo que metade destes doentes tem a primeira experiência de diarreia nos primeiros 6 dias. Dura geralmente 4-5 dias. A diarreia induzida pelo Tyverb é geralmente de grau baixo, com diarreia grave de grau 3 e 4 segundo o NCI CTCAE a ocorrer em <10% e <1% dos doentes, respetivamente. Ao iniciar o tratamento, os padrões intestinais dos doentes e quaisquer outros sintomas (por exemplo febre, câibras dolorosas, náuseas, vômitos, tonturas e sede) devem ser determinados, por forma a permitir a identificação das alterações durante o tratamento e para permitir identificar os doentes com maior risco de diarreia. Os doentes devem ser instruídos a notificarem rapidamente qualquer alteração dos padrões intestinais. Nos casos potencialmente graves de diarreia deve considerar-se a avaliação da contagem de neutrófilos e da temperatura corporal. É importante uma prevenção pró-ativa da diarreia com medicamentos antidiarreicos. Os casos graves de diarreia podem necessitar de administração oral ou intravenosa de eletrólitos e fluídos, utilização de antibióticos como as fluoroquinolonas (especialmente se a diarreia persiste mais de 24 horas, se existir febre ou neutropenia de grau 3 ou 4) e interrupção ou descontinuação do tratamento com Tyverb (ver secção 4.2 - redução da dose ou atraso na sua administração-diarreia).

Reações cutâneas graves

Foram notificadas reações cutâneas graves com Tyverb. Se houver suspeita de eritema multiforme ou reações potencialmente fatais tais como a síndrome de Stevens-Johnson, ou necrólise epidérmica tóxica (p. ex. erupção cutânea progressiva frequentemente com vesículas ou lesões da mucosa) deve descontinuar o tratamento com Tyverb.

Tratamento concomitante com inibidores ou indutores do CYP3A4

Deve ser evitado o tratamento concomitante com indutores do CYP3A4 devido ao risco de diminuição na exposição ao lapatinib (ver secção 4.5).

Deve ser evitado o tratamento concomitante com inibidores potentes do CYP3A4 devido ao risco de aumento na exposição ao lapatinib (ver secção 4.5).

Deve ser evitado o sumo de toranja durante o tratamento com Tyverb (ver secção 4.5).

Deve evitar-se a administração concomitante de Tyverb com medicamentos com janelas terapêuticas estreitas administrados por via oral que sejam substrato do CYP3A4 e/ou CYP2C8 (ver secção 4.5).

Deve evitar-se o tratamento concomitante com substâncias que aumentem o pH gástrico, uma vez que a solubilidade e a absorção de lapatinib podem diminuir (ver secção 4.5).

Tyverb contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre lapatinib

O lapatinib é predominantemente metabolizado pelo CYP3A (ver secção 5.2).

Em voluntários saudáveis a receber cetoconazol, um potente inibidor do CYP3A4, na dose de 200 mg duas vezes por dia durante 7 dias, a exposição sistémica ao lapatinib (100 mg diários) aumentou aproximadamente 3,6 vezes, e o tempo de semivida aumentou 1,7 vezes. Deve evitar-se a administração concomitante de Tyverb com inibidores potentes do CYP3A4 (p.ex. ritonavir, saquinavir, telitromicina, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodona). A administração concomitante de Tyverb com inibidores moderados do CYP3A4 deve ser feita com precaução e as reações adversas clínicas cuidadosamente monitorizadas.

Em voluntários saudáveis a receber carbamazepina, um indutor do CYP3A4, na dose de 100 mg duas vezes por dia durante 3 dias e 200 mg duas vezes por dia durante 17 dias, a exposição sistémica ao lapatinib diminuiu aproximadamente 72%. Deve evitar-se a administração concomitante de Tyverb com indutores conhecidos do CYP3A4 (p.ex. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína ou *Hypericum perforatum* (Hipericão)).

O lapatinib é um substrato para as proteínas transportadoras da Pgp (glicoproteína P) e BCRP. Os inibidores (cetoconazol, itraconazol, quinidina, verapamil, ciclosporina, e eritromicina) e os indutores (rifampicina e Hipericão) destas proteínas podem alterar a exposição e/ou distribuição do lapatinib (ver secção 5.2).

A solubilidade do lapatinib é dependente do pH. O tratamento concomitante com substâncias que aumentem o pH gástrico deve ser evitado, uma vez que a solubilidade e a absorção do lapatinib podem diminuir. O tratamento prévio com um inibidor da bomba de prótons (esomeprazol) diminuiu, em média, 27% a exposição ao lapatinib (intervalo: 6% a 49%). Este efeito diminuiu com o aumento da idade, aproximadamente, dos 40 aos 60 anos.

Efeitos do lapatinib sobre outros medicamentos

O lapatinib inibe *in vitro* o CYP3A4 a concentrações clínicas relevantes. A administração concomitante de Tyverb com midazolam administrado por via oral resultou num aumento de aproximadamente 45% da AUC do midazolam. Não houve um aumento clínico significativo da AUC quando o midazolam foi administrado por via intravenosa. Deve evitar-se a administração concomitante de Tyverb com medicamentos com janelas terapêuticas estreitas administrados por via oral que sejam substrato do CYP3A4 (p.ex. cisaprida, pimozida e quinidina) (ver secções 4.4 e 5.2).

O lapatinib inibe *in vitro* o CYP2C8 a concentrações clínicas relevantes. Deve evitar-se a administração concomitante de Tyverb com medicamentos com janelas terapêuticas estreitas que sejam substrato do CYP2C8 (por exemplo repaglinida) (ver secções 4.4 e 5.2).

A administração concomitante de lapatinib com paclitaxel intravenoso aumentou em 23% a exposição ao paclitaxel, devido à inibição do CYP2C8 e/ou da Pgp pelo lapatinib. Nos estudos clínicos, observou-se um aumento da incidência e da gravidade da diarreia e da neutropenia com esta associação. Recomenda-se precaução se lapatinib for administrado concomitantemente com paclitaxel.

A administração concomitante de lapatinib com docetaxel administrado por via intravenosa não afetou significativamente a AUC ou a C_{max} de qualquer uma das substâncias ativas. No entanto, aumentou a ocorrência de neutropeia induzida pelo docetaxel.

A administração concomitante de Tyverb com irinotecano (quando administrado como parte do regime FOLFIRI) resultou num aumento de aproximadamente 40% da AUC do SN-38, o metabolito ativo do irinotecano. Desconhece-se o mecanismo preciso desta interação, mas assume-se que seja devido à inibição de uma ou mais proteínas transportadoras pelo lapatinib. Quando o Tyverb é administrado concomitantemente com irinotecano, as reações adversas devem ser cuidadosamente monitorizadas, e deverá considerar-se uma redução da dose do irinotecano.

O lapatinib inibe *in vitro* a proteína transportadora da Pgp a concentrações clínicas relevantes. A administração concomitante de lapatinib com digoxina administrada por via oral resultou num aumento de aproximadamente 80% da AUC da digoxina. Recomenda-se precaução quando se administra lapatinib com medicamentos com janelas terapêuticas estreitas que são substratos da Pgp, devendo considerar-se uma redução na dose do substrato da Pgp.

O lapatinib inibe *in vitro* as proteínas de transporte BCRP e OATP1B1. A relevância clínica deste efeito não foi avaliada. Não se pode excluir a possibilidade de lapatinib afetar a farmacocinética dos substratos da BCRP (por exemplo, topotecano) e da OATP1B1 (por exemplo, rosuvastatina) (ver secção 5.2).

A administração concomitante de Tyverb com capecitabina, letrozol ou trastuzumab não alterou significativamente a farmacocinética destes medicamentos (ou dos metabolitos da capecitabina) ou de lapatinib.

Interações com alimentos e bebidas

A biodisponibilidade do lapatinib é aumentada até cerca de 4 vezes com alimentos, dependendo, por exemplo, do conteúdo em matéria gorda da refeição. Para além disso, dependendo do tipo de alimentos, a biodisponibilidade é aumentada aproximadamente 2 a 3 vezes, quando lapatinib é tomado 1 hora após a refeição, comparativamente à administração 1 hora antes da primeira refeição do dia (ver secções 4.2 e 5.2).

O sumo de toranja pode inibir o CYP3A4 na parede intestinal e aumentar a biodisponibilidade do lapatinib devendo por isso ser evitado durante o tratamento com Tyverb.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar deverão ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo adequado e evitar engravidar durante o tratamento com Tyverb e durante pelo menos 5 dias após a última dose.

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Tyverb em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

O Tyverb não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário.

Amamentação

A segurança da utilização de Tyverb no aleitamento ainda não foi estabelecida. Desconhece-se se o lapatinib é excretado no leite humano. No rato, foi observado atraso no crescimento das crias expostas ao lapatinib através do aleitamento. O aleitamento deve ser descontinuado nas mulheres submetidas a tratamento com Tyverb e durante pelo menos 5 dias após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Tyverb em mulheres com potencial para engravidar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Tyverb sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos. Através da farmacologia de lapatinib não é possível prever o efeito prejudicial sobre estas atividades. O estado clínico do doente e o perfil de segurança de lapatinib deve ser tido em conta ao considerar a capacidade do doente para desenvolver tarefas que requeiram capacidades de julgamento, motoras ou cognitivas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do Perfil de Segurança

A segurança de lapatinib foi avaliada como monoterapia ou em associação com outras quimioterapias para vários tipos de cancro em mais de 20.000 doentes, incluindo 198 doentes que receberam lapatinib em associação com capecitabina, 149 doentes que receberam lapatinib em associação com trastuzumab e 654 doentes que receberam lapatinib em associação com letrozol (ver secção 5.1).

As reações adversas mais frequentes (>25%) durante o tratamento com lapatinib foram acontecimentos gastrointestinais (tais como diarreia, náuseas e vômitos) e erupção cutânea. A Eritrodisestesia palmo-plantar (EPP) também foi frequente (>25%) quando o lapatinib foi administrado em associação com capecitabina. A incidência de EPP foi semelhante no braço de tratamento de lapatinib em associação com capecitabina e no braço de tratamento de capecitabina em monoterapia. A diarreia foi a reação adversa mais frequente que resultou em descontinuação do tratamento quando o lapatinib foi administrado em associação com capecitabina ou com letrozol.

Não foram notificadas reações adversas adicionais relativas ao lapatinib em associação com trastuzumab. Existiu um aumento na incidência de toxicidade cardíaca, mas estes acontecimentos foram comparáveis em natureza e gravidade aos notificados no programa clínico de lapatinib (ver secção 4.4 - toxicidade cardíaca). Estes dados baseiam-se na exposição a esta associação em 149 doentes no ensaio principal.

Tabela de reações adversas

As seguintes reações adversas foram notificadas como tendo uma associação causal à monoterapia com lapatinib ou à associação de lapatinib com capecitabina, trastuzumab ou letrozol.

A seguinte convenção foi utilizada para a classificação da frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($< 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sistema imunitário	
Raros	Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia (ver secção 4.3)
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	Anorexia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Muito frequentes	Insónia*
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Cefaleias [†]
Frequentes	Cefaleias*
Cardiopatias	
Frequentes	Diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (ver secção 4.2 – redução da dose – efeitos cardíacos e secção 4.4)
Desconhecido	Arritmias ventriculares/ <i>Torsades de Pointes</i> , eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT**
Vasculopatias	
Muito frequentes	Afrontamentos [†]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes	Epistaxe [†] , tosse [†] , dispneia [†] .
Pouco frequentes	Doença intersticial pulmonar/pneumonite.
Desconhecido	Hipertensão arterial pulmonar**.
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Diarreia, que pode levar à desidratação (ver secção 4.2 - redução da dose ou atraso na sua administração – outras toxicidades e secção 4.4), náuseas, vômitos, dispepsia*, estomatite*, obstipação*, dor abdominal*.
Frequentes	Obstipação [†]
Afeções hepato biliares	
Frequentes	Hiperbilirrubinémia, hepatotoxicidade (ver secção 4.4)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	Erupção cutânea (incluindo dermatite acneiforme) (ver secção 4.2 - redução da dose ou atraso na sua administração – outras toxicidades), pele seca* [†] , eritrodisestesia palmo-plantar*, alopecia [†] , prurido [†] .
Frequentes	Afeções das unhas incluindo paroníquia, fissuras na pele
Desconhecido	Reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET)**
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes	Dor nas extremidades* [†] , dor nas costas* [†] , artralgia [†] .
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Fadiga, inflamação das mucosas*, astenia [†] .

* Estas reações adversas foram observadas quando lapatinib foi administrado em associação com capecitabina.

[†] Estas reações adversas foram observadas quando lapatinib foi administrado em associação com letrozol.

** Reações adversas de notificações espontâneas e literatura

Descrição de reações adversas selecionadas

Diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda e prolongamento do intervalo QT

Foi notificado diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF) em aproximadamente 1 % dos doentes a receber lapatinib e mais de 70 % dos casos eram assintomáticos. Em mais de 70 % dos casos a diminuição da LVEF resolveu-se ou melhorou, sendo que em aproximadamente 60 % dos quais a melhoria ou resolução deu-se após descontinuação da terapêutica com lapatinib, e em aproximadamente 40 % dos casos a terapêutica com lapatinib foi continuada. Foi observado em cerca de 0,3 % dos doentes a receber lapatinib em monoterapia ou em associação com outros medicamentos antineoplásicos uma diminuição sintomática da LVEF. As reações adversas observadas incluíram dispneia, insuficiência cardíaca e palpitações. No global, recuperaram 58 % dos doentes sintomáticos. Foram notificadas diminuições na LVEF em 2,5 % dos doentes a receber lapatinib em associação com capecitabina, comparativamente a 1,0 % com capecitabina em monoterapia. Foram notificadas diminuições na LVEF em 3,1 % dos doentes a receber lapatinib em associação com letrozol, comparativamente a 1,3 % dos doentes a receber letrozol mais placebo. As diminuições da LVEF foram notificadas em 6,7 % dos doentes que receberam lapatinib em associação com trastuzumab, comparativamente a 2,1 % dos doentes que receberam lapatinib em monoterapia.

Observou-se um aumento dependente da dose no QTcF (média máxima $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 8,75 ms; 90% IC 4,08; 13,42 num estudo dedicado ao intervalo QT em doentes com tumores sólidos avançados (ver secção 4.4).

Diarreia

Ocorreu diarreia em aproximadamente 65 % dos doentes que receberam lapatinib em associação com capecitabina, em 64% dos doentes que receberam lapatinib em associação com letrozol e em 62 % dos doentes que receberam lapatinib em associação com trastuzumab. A maioria dos casos de diarreia foi de grau 1 ou 2 e não causaram descontinuação do tratamento com lapatinib. A diarreia responde bem ao tratamento pró-ativo (ver secção 4.4). No entanto, foram notificados alguns casos de falência renal aguda consequentes a desidratação grave devida a diarreia.

Erupções cutâneas

Ocorreram erupções cutâneas em aproximadamente 28 % dos doentes que receberam lapatinib em associação com capecitabina, em 45 % dos doentes que receberam lapatinib em associação com letrozol e em 23 % dos doentes que receberam lapatinib em associação com trastuzumab. As erupções cutâneas foram de uma maneira geral de baixo grau e não causaram descontinuação do tratamento com lapatinib. Os médicos prescritores são aconselhados a examinar a pele antes do tratamento com lapatinib e depois regularmente durante o tratamento. Os doentes que apresentem reações cutâneas devem ser encorajados a evitar a exposição solar e aplicar um protetor solar de largo espectro com Fator de Proteção Solar (SPF) ≥ 30 . Se ocorrer uma reação cutânea deverá examinar-se todo o corpo em cada consulta médica, até um mês após a resolução. Os doentes com reações cutâneas extensas ou persistentes devem ser referenciados a um dermatologista.

Hepatotoxicidade

O risco de hepatotoxicidade induzida pelo lapatinib foi associada aos alelos HLA DQA1*02:01 e DRB1*07:01 (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe nenhum antídoto específico para a inibição da fosforilação da tirosina do EGFR(ErbB1) e/ou HER2 (ErbB2). A dose máxima oral de lapatinib administrada nos estudos clínicos foi de 1800 mg uma vez por dia.

Foram notificados casos de sobredosagem sintomáticos e assintomáticos em doentes tratados com Tyverb. Em doentes que tomaram até 5000 mg de lapatinib, os sintomas observados incluíram reações adversas conhecidamente associadas ao lapatinib (ver secção 4.8) e, nalguns casos, couro cabeludo ferido e/ou inflamação das mucosas. Num caso de um doente que tomou 9000 mg de Tyverb foi também observada taquicardia sinusal (com ECG de outro modo normal).

O lapatinib não é excretado significativamente por via renal e apresenta uma forte ligação às proteínas plasmáticas, pelo que a hemodiálise não será um método efetivo para aumentar a eliminação de lapatinib.

Para uma gestão adicional deve atuar-se de acordo com as indicações clínicas ou de acordo com as recomendações do centro de intoxicações nacional, caso disponível.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidores da tirosina cinase do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2), código ATC: L01EH01

Mecanismo de ação

O lapatinib, uma 4-anilinoquinazolina, é um inibidor do recetor da tirosina cinase no domínio intracelular, de ambos o EGFR (ErbB1) e HER2 (ErbB2) (valores estimados de K_i^{app} de 3 nM e 13 nM, respetivamente) com um abrandamento da taxa a partir destes recetores (tempo de semivida superior ou igual a 300 minutos). O lapatinib inibe o crescimento das células tumorais associadas a ErbB *in vitro* e em vários modelos animais.

A associação do lapatinib com trastuzumab pode oferecer mecanismos de ação complementares assim como a possibilidade de não sobreposição de mecanismos de resistência. Os efeitos inibitórios de lapatinib sobre o crescimento foram avaliados em linhas celulares condicionadas pelo trastuzumab. O lapatinib manteve uma atividade significativa *in vitro* contra linhas celulares HER2 amplificadas de cancro da mama selecionadas por crescimento de longo termo em meio contendo trastuzumab e foi sinérgico em associação com trastuzumab nestas linhas celulares.

Eficácia e segurança clínicas

Terapêutica de associação com Tyverb e capecitabina

A eficácia e segurança de Tyverb em associação com capecitabina foi avaliada num estudo aleatorizado de fase III, em doentes com cancro da mama com bom estado geral (*performance status*). Os doentes elegíveis para inclusão apresentavam cancro da mama localizado avançado ou metastizado, sobre-expressão do HER2, com progressão após tratamento prévio com taxanos, antraciclinas e trastuzumab. A LVEF foi avaliada em todos os doentes (utilizando ecocardiograma [ECG] ou *Multi Gated Acquisiton Scan* [MUGA]) previamente ao início do tratamento com Tyverb para garantir que os valores iniciais da LVEF estavam dentro dos limites normais instituídos. No estudo clínico a LVEF foi monitorizada em intervalos de aproximadamente oito semanas durante o tratamento com Tyverb para garantir que esta não descia abaixo dos valores limite mínimos instituídos como normais. A maioria das diminuições de LVEF (mais de 60 % dos acontecimentos) foram observadas durante as primeiras nove semanas de tratamento, contudo os dados disponíveis sobre exposição a longo prazo são limitados.

Os doentes foram aleatorizados para receber Tyverb 1250 mg uma vez por dia (continuamente) mais capecitabina (2000 mg/m²/dia nos dias 1-14 durante 21 dias), ou para receber capecitabina em monoterapia (2500 mg/m²/dia nos dias 1-14 durante 21 dias). O tempo até à progressão (TTP) foi o parâmetro de avaliação primário. As avaliações foram feitas pelos investigadores do estudo e por um painel de revisão independente, com ocultação ao tratamento. O estudo foi interrompido baseado nos resultados de uma análise interina pré-específica que demonstrou uma melhoria no TTP nos doentes a receber Tyverb e capecitabina. Foram envolvidos mais 75 doentes no estudo entre a altura da análise intermédia e o fim do recrutamento. A análise dos dados pelos investigadores no final do recrutamento é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 Dados de tempo para progressão do Estudo EGF100151 (Tyverb / capecitabina)

	Avaliação do Investigador	
	Tyverb (1250 mg/dia) + capecitabina (2000 mg/m ² /dia, dias 1-14 q21 dias)	Capecitabina (2500 mg/m ² /dia, dias 1-14 q21 dias)
	(N = 198)	(N = 201)
Número de acontecimentos TTP	121	126
TTP médio, semanas	23,9	18,3
<i>Hazard Ratio</i>	0,72	
(IC 95%)	(0,56 ; 0,92)	
valor de p	0,008	

A avaliação independente dos dados também demonstrou que Tyverb quando administrado em associação com capecitabina aumentou significativamente o tempo até progressão (*Hazard Ratio* 0,57 [IC 95 % 0,43; 0,77] p=0,0001) comparativamente à capecitabina em monoterapia.

Apresentam-se na Tabela 2 os resultados de uma análise atualizada dos dados de sobrevivência global até 28 setembro 2007.

Tabela 2 Dados de sobrevivência global do estudo EGF100151 (Tyverb / capecitabina)

	Tyverb (1250 mg/dia) + capecitabina (2000 mg/m²/dia, dias 1-14 q21 dias)	Capecitabina (2500 mg/m²/dia, dias 1-14 q21 dias)
	(N=207)	(N=201)
Número de indivíduos que morreram	148	154
Média de sobrevivência global, semanas	74,0	65,9
<i>Hazard Ratio</i>	0.9	
(IC 95%)	(0,71; 1,12)	
valor de p	0,3	

No braço com terapêutica combinada, houve 4 (2%) progressões no sistema nervoso central em comparação com 13 (6%) progressões no braço da capecitabina em monoterapia.

Estão disponíveis dados de eficácia e segurança de Tyverb em associação com capecitabina relativamente a trastuzumab em associação com capecitabina. Um estudo aleatorizado de fase III (EGF111438) (N=540) comparou o efeito dos dois regimes na incidência do SNC como local de primeira recaída em mulheres com cancro de mama metastizado com sobreexpressão HER2. As doentes foram aleatorizadas em grupos com Tyverb 1250 mg uma vez por dia (continuamente) associado a capecitabina (2000 mg/m²/dia nos dias 1-14 de ciclos de 21 dias) ou trastuzumab (dose inicial de 8 mg/kg seguida de perfusão de 6 mg/kg de 3 em 3 semanas) associado a capecitabina (2500 mg/m²/dia, dias 1-14, de ciclos de 21 dias). A aleatorização foi estratificada de acordo com tratamento prévio de trastuzumab e número de tratamentos prévios para doença metastática. O estudo foi interrompido assim que a análise interina (N=475) mostrou uma baixa incidência de acontecimentos no SNC e, eficácia superior no braço trastuzumab associado a capecitabina em termos de sobrevivência livre de progressão e de sobrevivência global (ver resultados da análise final na Tabela 3).

No braço Tyverb mais capecitabina 8 doentes (3,2%) tiveram o SNC como local de primeira progressão, comparativamente a 12 doentes (4,8%) no braço trastuzumab mais capecitabina.

Efeito de lapatinib nas metástases do SNC

O lapatinib demonstrou, em termos de respostas objectivas, uma actividade modesta no tratamento de metástases estabelecidas no SNC. Na prevenção de metástases no SNC em casos de cancro da mama inicial e metastático a actividade observada foi limitada.

Tabela 3 Avaliação do investigador da sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global

	Avaliação do investigador - Sobrevivência Livre de Progressão		Sobrevivência global	
	Tyverb (1250 mg/dia) + capecitabina (2000 mg/m²/dia, dias 1-14 q21 dias)	Trastuzumab (dose inicial de 8 mg/kg seguida de perfusão de 6 mg/kg q3 semanais) + capecitabina (2500 mg/m²/dia, dias 1-14 q21 dias)	Tyverb (1250 mg/dia) + capecitabina (2000 mg/m²/dia, dias 1-14 q 21 dias)	Trastuzumab (dose inicial de 8 mg/kg seguida de perfusão de 6 mg/kg q3 semanais) + capecitabina (2500 mg/m²/dia, dias 1-14 q 21 dias)
População ITT				
N	271	269	271	269
Número (%) de acontecimentos ¹	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
Estimativa Kaplan-Meier, meses ^a				
Mediana (IC 95%)	6,6 (5,7; 8,1)	8,0 (6,1; 8,9)	22,7 (19,5; -)	27,3 (23,7 ; -)
Hazard Ratio estratificado ^b				
<i>Hazard Ratio</i> (IC 95%)	1,30 (1,04; 1,64)		1,34 (0,95; 1,90)	
Valor de p	0,021		0,095	
Doentes que receberam previamente trastuzumab*				
N	167	159	167	159
Número (%) de acontecimentos ¹	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Mediana (IC 95%)	6,6 (5,7 ; 8,3)	6,1 (5,7; 8,0)	22,7 (20,1; -)	27,3 (22,5; 33,6)
<i>Hazard Ratio</i> (IC 95%)	1,13 (0,85;1,50)		1,18 (0,76; 1,83)	
Doentes que não receberam previamente trastuzumab *				
N	104	110	104	110
Número (%) de acontecimentos ¹	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Mediana (IC 95%)	6,3 (5,6; 8,1)	10,9 (8,3; 15,0)	NE ² (14,6; -)	NE ² (21,6; -)
<i>Hazard Ratio</i> (IC 95%)	1,70 (1,15; 2,50)		1,67 (0,94; 2,96)	
<p>IC – Intervalo de confiança</p> <p>a. A Sobrevivência Livre de Progressão foi definida como o tempo desde a aleatorização até à data de início de progressão da doença ou morte de qualquer causa, ou até à data de registo.</p> <p>b. A estimativa máxima do <i>hazard ratio</i> do tratamento, <1 indica um risco mais baixo para o Tyverb mais capecitabina comparativamente a Trastuzumab mais capecitabina.</p> <p>1. Um Acontecimento na Sobrevivência Livre de Progressão é Progressão ou Morte e um Acontecimento na Sobrevivência Global é Morte devido a qualquer causa</p> <p>2. NE = mediana não foi atingida</p> <p>*Análise <i>post hoc</i></p>				

Terapêutica de associação com Tyverb e trastuzumab

A eficácia e segurança da associação de lapatinib com trastuzumab no cancro da mama metastizado foram avaliadas num ensaio aleatorizado. Os doentes elegíveis foram mulheres com cancro da mama metastizado no estágio IV com amplificação do gene ErbB2 (ou sobre-expressão da proteína) que foram expostas ao tratamento com antraciclinas e taxanos. Adicionalmente, de acordo com o protocolo, as doentes teriam sido avaliadas pelos investigadores como tendo progressão no seu regime mais recente contendo trastuzumab em contexto metastático. O número médio dos regimes prévios contendo trastuzumab foi três. As doentes foram aleatorizadas para receber ou lapatinib oral 1000 mg uma vez por dia mais trastuzumab 4 mg/kg administrados por via intravenosa como dose inicial, seguido por 2 mg/kg por via intravenosa semanalmente (N = 148), ou lapatinib oral 1500 mg uma vez por dia (N = 148). As doentes que tiveram progressão objetiva da doença após receberem pelo menos 4 semanas de tratamento com monoterapia de lapatinib foram elegíveis para transferência para a terapêutica de associação. Das 148 doentes que receberam tratamento em monoterapia, 77 (52%) das doentes foram seleccionadas na altura de progressão da doença para receberem tratamento em associação.

A sobrevivência livre de progressão (PFS) foi o parâmetro de avaliação primário do estudo com taxa de resposta e sobrevivência global como parâmetros de avaliação secundários. A idade média foi 51 anos e 13% tinham 65 anos ou mais. Noventa e quatro por cento (94%) eram Caucasianas. A maioria das doentes em ambos os braços de tratamento tinha doença visceral (215 [73%] doentes no global). Adicionalmente, 150 [50%] das doentes tinham recetores hormonais negativos. Um resumo dos parâmetros de avaliação de eficácia e sobrevivência global é apresentado na Tabela 4. A análise dos resultados nos subgrupos baseada num fator de estratificação predefinido (*status* do recetor hormonal) é também referida na Tabela 5.

Tabela 4 Dados de sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global (Tyverb/trastuzumab)

	Lapatinib + trastuzumab (N=148)	Lapatinib em monoterapia (N=148)
PFS¹ média, semanas (IC 95%)	12,0 (8,1; 16,0)	8,1 (7,6; 9,0)
Hazard ratio (IC 95%)	0,73 (0,57; 0,93)	
Valor de p	0,008	
Taxa de resposta, % (IC 95%)	10,3 (5,9; 16,4)	6,9 (3,4; 12,3)
Mortes	105	113
Sobrevivência global¹ média, meses (IC 95%)	14,0 (11,9; 17,2)	9,5 (7,6; 12,0)
Hazard ratio (IC 95%)	0,74 (0,57; 0,97)	
Valor de p	0,026	

PFS = Sobrevivência livre de progressão; IC – intervalo de confiança.

¹ Estimativa Kaplan- Meier

Tabela 5 Resumo da PFS e sobrevivência global em estudos com recetores hormonais negativos

	PFS mediana	Sobrevivência global mediana
Lap + Tras	15,4 semanas (8,4; 16,9)	17,2 meses (13,9; 19,2)
Lap	8,2 semanas (7,4; 9,3)	8,9 meses (6,7; 11,8)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,73 (0,52; 1,03)	0,62 (0,42; 0,90)

Terapêutica de associação com Tyverb e letrozol

Tyverb foi estudado em associação com letrozol para o tratamento de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado ou metastizado, com recetores hormonais positivos (recetor dos estrogénios [ER] positivo e/ou recetor da progesterona [PgR] positivo).

O ensaio de Fase III (EGF30008) foi aleatorizado, em dupla-ocultação e controlado com placebo. O estudo envolveu doentes que não tinham recebido previamente terapêutica para a doença metastática.

Na população com sobre-expressão do HER2 apenas foram incluídos 2 doentes que tinham recebido trastuzumab anteriormente, 2 doentes que tinham recebido terapêutica com inibidores da aromatase e, aproximadamente metade tinha recebido tamoxifeno.

Os doentes foram aleatorizados para receber letrozol 2,5 mg uma vez por dia mais Tyverb 1500 mg uma vez por dia, ou letrozol com placebo. A aleatorização foi estratificada por locais da doença e pelo tempo de descontinuação da terapêutica adjuvante antiestrogénios prévia. O *status* dos recetores HER2 foi retrospectivamente determinado por testes laboratoriais centralizados. De todos os doentes aleatorizados para o tratamento, 219 doentes tinham tumores com sobre-expressão do recetor HER2, e esta foi a população principal pré-especificada para a análise de eficácia. 952 doentes tinham tumores HER2-negativos, e num total de 115 doentes o *status* dos HER2 não foi especificado (sem amostra do tumor, sem resultado do ensaio ou outro motivo).

Em doentes com cancro da mama metastizado com sobre-expressão HER2, a sobrevivência livre de progressão (PFS) determinada pelo investigador foi significativamente maior com letrozol mais Tyverb comparativamente a letrozol mais placebo. Na população HER2-negativo, não se verificou benefício na PFS quando se comparou letrozol e Tyverb com letrozol e placebo (ver Tabela 6).

Tabela 6 Dados de sobrevivência livre de progressão (PFS) do estudo EGF30008 (Tyverb / letrozol)

	População com sobre-expressão HER2		População HER2 negativa	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	Tyverb 1500 mg/dia + Letrozol 2,5 mg/dia	Letrozol 2,5 mg/dia + placebo	Tyverb 1500 mg/dia + Letrozol 2,5 mg/dia	Letrozol 2,5 mg/dia + placebo
PFS mediana, semanas (IC 95%)	35,4 (24,1; 39,4)	13,0 (12,0; 23,7)	59,7 (48,6; 69,7)	58,3 (47,9; 62,0)
Hazard ratio	0,71 (0,53; 0,96)		0,90 (0,77; 1,05)	
Valor de p	0,019		0,188	
Taxa de resposta objetiva (ORR)	27,9%	14,8%	32,6%	31,6%
Taxa de probabilidade (Odds ratio)	0,4 (0,2; 0,9)		0,9 (0,7; 1,3)	
Valor de p	0,021		0,26	
Taxa de benefício clínico (CBR)	47,7%	28,7%	58,2%	31,6%
Taxa de probabilidade (Odds ratio)	0,4 (0,2; 0,8)		1,0 (0,7; 1,2)	
Valor de p	0,003		0,199	
IC- intervalo de confiança Sobre-expressão HER2= IHC 3+ e/ou FISH positivo; HER2 negativo= IHC 0, 1+ ou 2+ e/ou FISH negativo A taxa de benefício clínico foi definida como a resposta parcial ou completa mais doença estável por ≥6 meses				

No momento da análise do PFS final (com uma média de 2,64 anos de seguimento), os dados de sobrevivência global não foram suficientemente conclusivos e não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento na população com HER2 positivo; não houve alterações com o seguimento adicional (tempo médio seguimento >7,5 anos; Tabela 7).

Tabela 7 Resultados de sobrevivência global (OS) do estudo EGF30008 (apenas na população HER2 positiva)

	Tyverb 1500 mg / dia + Letrozol 2.5 mg /dia N = 111	Letrozol 2.5 mg /dia + placebo N = 108
Análises de OS pré-planeada (realizada no momento da análise do PFS final, 03 junho 2008)		
Seguimento médio (anos)	2,64	2,64
Mortes (%)	50 (45)	54 (50)
Hazard ratio^a (IC 95%), valor de p^b	0,77 (0,52; 1,14); 0,185	
Análise de OS final (análise post-hoc, 07 Agosto 2013)		
Seguimento médio (anos)	7,78	7,55
Mortes (%)	86 (77)	78 (72)
Hazard ratio (IC 95%), valor de p	0,97 (0,07;1,33); 0,848	
Valores médios da análise Kaplan-Meier; HR e valores de p dos modelos de regressão de COX ajustados para fatores de prognóstico importantes.		
a. Estimativa do <i>hazard ratio</i> do tratamento, no qual <1 indica um risco diminuído com letrozol 2,5 mg + lapatinib 1500 mg em comparação com letrozol 2,5 mg + placebo.		
b. Valor de p do modelo de regressão de Cox, estratificação para o local da doença e para a terapêutica prévia adjuvante durante o rastreio.		

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito de lapatinib sobre o intervalo QT foi avaliado num estudo cruzado de sequência única (placebo e tratamento ativo), com ocultação simples, controlado com placebo em doentes com tumores sólidos avançados (EGF114271) (n=58). Durante o período de tratamento de 4 dias, foram administradas três doses correspondentes do placebo com 12 horas de intervalo de manhã e à noite no Dia 1 e na manhã do Dia 2. Seguiram-se três doses de 2000 mg de lapatinib administradas do mesmo modo. Foram realizadas avaliações, incluindo electrocardiogramas (ECG) e amostras farmacocinéticas, no início e nos mesmos momentos no Dia 2 e Dia 4.

Na população elegível (n=37), a média máxima $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (IC 90%) de 8,75 ms (4,08; 13,42) foi observada 10 horas após a ingestão da terceira dose de 2000 mg de lapatinib. O $\Delta\Delta\text{QTcF}$ excedeu o limiar de 5 ms e o limite superior IC 90% ultrapassou o limiar dos 10 ms em vários pontos do tempo. Os resultados na população da farmacodinâmica (n=52) foram consistentes com os da população elegível (máximo $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (IC 90%) de 7,91 ms (4,13; 11,68) observados 10 horas após ingestão da terceira dose de 2000 mg de lapatinib).

Existe uma relação positiva entre as concentrações plasmáticas de lapatinib e $\Delta\Delta\text{QTcF}$. Lapatinib produziu uma concentração média máxima de 3920 (3450-4460) ng/ml (média geométrica/IC 95%), excedendo a média geométrica $C_{\text{max,ss}}$ e os valores IC 95% observados após os regimes posológicos aprovados. Pode esperar-se um aumento adicional no pico de exposição de lapatinib quando lapatinib é tomado repetidamente com alimentos (ver secções 4.2 e 5.2) ou concomitantemente com inibidores potentes da CYP3A4. Quando lapatinib é tomado em combinação com inibidores potentes da CYP3A4 pode esperar-se que o intervalo QTc possa ser prolongado em 16,1 ms (12,6-20,3 ms) como demonstrado numa previsão com base no modelo (ver secção 4.4).

Efeitos dos alimentos na exposição ao lapatinib

A biodisponibilidade e, conseqüentemente, as concentrações plasmáticas de lapatinib são aumentadas pelos alimentos, dependendo do conteúdo e da altura da refeição. A administração de lapatinib uma hora após a refeição resulta num aumento de, aproximadamente, 2-3 vezes a exposição sistêmica, comparativamente à administração uma hora antes da refeição (ver secções 4.5 e 5.2).

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Tyverb em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento do cancro da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade absoluta de lapatinib após administração oral é desconhecida, contudo é incompleta e variável (coeficiente de variação aproximadamente 70% na AUC). As concentrações serológicas surgem após um tempo médio de latência de 0,25 horas (variável entre 0 a 1,5 horas). O pico de concentração plasmática (C_{\max}) de lapatinib é atingido aproximadamente 4 horas após administração. Com a dose diária de 1250 mg obtêm-se valores de média geométrica (coeficiente de variação) de C_{\max} 2,43 (76%) µg/ml e valores de AUC de 36,2 (79%) µg*hr/ml, no estado de equilíbrio.

A exposição sistêmica ao lapatinib aumenta quando é administrado com alimentos. Os valores de AUC de lapatinib foram aproximadamente 3 e 4 vezes superiores (C_{\max} aproximadamente 2,5 e 3 vezes superior) quando administrado com uma refeição baixa em gordura (5% gordura [500 calorias]) ou com uma refeição rica em gordura (50% gordura [1000 calorias]), respetivamente, em comparação com a administração em jejum. A exposição sistêmica ao lapatinib é também afetada pelo tempo entre a administração e a ingestão de alimentos. Comparativamente à administração 1 hora antes de um pequeno-almoço baixo em gordura, os valores médios de AUC foram aproximadamente 2 e 3 vezes superiores, quando lapatinib foi administrado 1 hora após uma refeição baixa ou rica em gordura, respetivamente.

Distribuição

O lapatinib liga-se fortemente (mais de 99%) à albumina e à glicoproteína acídica alfa-1. Os estudos realizados *in vitro* indicam que lapatinib é um substrato dos transportadores BCRP (ABCG1) e da glicoproteína-p (ABCB1). O lapatinib demonstrou também *in vitro* inibir estes transportadores de efluxo, assim como o transportador hepático OATP 1B1, em concentrações clínicas relevantes (os valores de CI_{50} foram iguais a 2,3 µg/ml). Não se conhece o significado clínico destes efeitos sobre a farmacocinética de outros medicamentos ou sobre a atividade farmacológica de outros medicamentos antineoplásicos.

Biotransformação

O lapatinib é extensamente metabolizado, principalmente pelo CYP3A4 e CYP3A5, com menor contribuição do CYP2C19 e CYP2C8, a uma variedade de metabolitos oxidados, nenhum dos quais contribuindo para mais do que 14% da dose libertada nas fezes ou 10% da concentração de lapatinib no plasma.

O lapatinib inibe *in vitro* o CYP3A (K_i 0,6 a 2,3 µg/ml) e o CYP2C8 (0,3 µg/ml) em concentrações clínicas relevantes. O lapatinib não inibe significativamente as seguintes enzimas nos microsomas hepáticos humanos: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, e CYP2D6 ou enzimas UGT (os valores de CI_{50} *in vitro* foram superiores ou iguais a 6,9 µg/ml).

Eliminação

O tempo de semivida avaliado para lapatinib após administração de doses únicas aumenta com o aumento da dose. Contudo, a dose diária de lapatinib levou a que fosse atingido o estado de equilíbrio em 6 a 7 dias, indicando um tempo de semivida efetivo de 24 horas. O lapatinib é predominantemente eliminado por metabolização pelo CYP3A4/5. A excreção biliar também pode contribuir para a sua eliminação. A principal via de excreção do lapatinib e seus metabolitos é pelas fezes. A percentagem de lapatinib inalterado recuperado nas fezes conta para uma média de 27% (intervalo entre 3 a 67%) de uma dose oral. Uma percentagem inferior a 2% da dose oral administrada é excretada na urina (como lapatinib e metabolitos).

Compromisso renal

A farmacocinética de lapatinib não foi especificamente estudada em doentes com compromisso renal ou submetidos a hemodiálise. Os dados disponíveis sugerem que não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

Compromisso hepático

A farmacocinética de lapatinib foi avaliada em doentes com compromisso hepático moderado (n=8) ou grave (n=4) (escala de Child-Pugh de 7-9, ou superior a 9, respetivamente) e em 8 doentes saudáveis como controlo. A exposição sistémica (AUC) ao lapatinib após uma dose única oral de 100 mg aumentou aproximadamente 56% e 85% em doentes com compromisso hepático moderado e grave, respetivamente. A administração de lapatinib a doentes com compromisso hepático deve ser feita com precaução (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O lapatinib foi estudado em ratos fêmea e coelhas grávidas em doses orais de 30, 60 e 120 mg/kg/dia. Não ocorreram efeitos teratogénicos; contudo, ocorreram pequenas anomalias (artéria umbilical do lado esquerdo, apófise cervical e ossificação precoce) em ratos com ≥ 60 mg/kg/dia (4 vezes a exposição clínica humana esperada). Nos coelhos, o lapatinib foi associado a toxicidade materna em doses de 60 e 120 mg/Kg/dia (8% e 23% da exposição clínica humana esperada, respetivamente) e ocorrência de aborto com 120 mg/Kg/dia. Com ≥ 60 mg/kg/dia ocorreu diminuição do peso corporal do feto e alterações menores no esqueleto. Nos estudos de desenvolvimento pré- e pós-natal no rato, ocorreu uma diminuição na sobrevivência das crias entre o nascimento e 21 dias do pós-natal a doses de 60 mg/Kg/dia ou superiores (5 vezes a exposição clínica humana esperada). A dose sem efeito mais elevada usada neste estudo foi de 20 mg/Kg/dia.

Em estudos de carcinogenicidade oral com lapatinib, foram observadas lesões cutâneas graves com as doses mais altas testadas que originaram exposições até 2 vezes a AUC no ratinho e rato macho e até 15 vezes no rato fêmea, comparativamente à exposição humana com 1250 mg de lapatinib uma vez por dia. Não houve evidência de carcinogenicidade no ratinho. No rato, a incidência de hemangioma benigno dos nódulos linfáticos mesentéricos foi superior nalguns grupos do que nos grupos controlo. Houve também um aumento nos enfartes renais e na necrose papilar no rato fêmea, a exposições 7 a 10 vezes superior às humanas com 1250 mg de lapatinib uma vez por dia. A relevância destes dados para o ser humano é incerta.

Não ocorreram efeitos na função gonadal, acasalamentos, ou fertilidade nos ratos macho ou fêmea nas doses até 120 mg/Kg/dia (fêmeas) e até 180 mg/Kg/dia (machos) (8 e 3 vezes a exposição clínica humana esperada, respetivamente). É desconhecido o efeito sobre a fertilidade humana.

O lapatinib não apresentou características clastogénicas ou mutagénicas no conjunto de testes realizados incluindo o ensaio de aberração cromossómica em hamsters Chineses, o ensaio de Ames, o ensaio de aberrações cromossómicas nos linfócitos humanos e o ensaio de aberração cromossómica em medula de rato *in vivo*.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo

Celulose microcristalina
Povidona (K30)
Carboximetilamido sódico (Tipo A)
Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (400)
Polissorbato 80
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Blisters

2 anos

Frascos

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tyverb está disponível em blisters ou frascos.

Blisters

Posologia da associação Tyverb/capecitabina

Cada embalagem de Tyverb contém 70 comprimidos revestidos por película em blisters (poliamida / alumínio / cloreto de polivinilo / alumínio) de 10 comprimidos cada. Cada blister apresenta uma perfuração no centro, permitindo a sua separação na dose diária de 5 comprimidos.

As embalagens múltiplas contêm 140 comprimidos revestidos por película (2 embalagens de 70).

Posologia da associação Tyverb/inibidor da aromatase

Cada embalagem de Tyverb contém 84 comprimidos revestidos por película em blisters (poliamida / alumínio / cloreto de polivinilo / alumínio) de 12 comprimidos cada. Cada blister apresenta uma perfuração no centro, permitindo a sua separação na dose diária de 6 comprimidos.

Frascos

Tyverb está também disponível em frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças que contém 70, 84, 105 ou 140 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/440/001-007

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 10 de junho de 2008

Data da última renovação: 19 de setembro de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Espanha

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanha

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Roménia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (14 DIAS, EMBALAGEM SIMPLES)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tyverb 250 mg comprimidos revestidos por película
lapatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido contém ditosilato de lapatinib mono-hidratado, equivalente a 250 mg de lapatinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestido por película

70 comprimidos revestidos por película

84 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/440/001 70 comprimidos
EU/1/07/440/003 84 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

tyverb 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (28 DIAS, EMBALAGEM MÚLTIPLA)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tyverb 250 mg comprimidos revestidos por película
lapatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido contém ditosilato de lapatinib mono-hidratado, equivalente a 250 mg de lapatinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

140 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 140 (2 embalagens de 70) comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/440/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

tyverb 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (EMBALAGEM DE 14 DIAS, PARTE DA EMBALAGEM MÚLTIPLA DE 28 DIAS sem *blue box*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tyverb 250 mg comprimidos revestidos por película
lapatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido contém ditosilato de lapatinib mono-hidratado, equivalente a 250 mg de lapatinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

70 comprimidos revestidos por película

Componente da embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/440/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

tyverb 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tyverb 250 mg comprimidos
lapatinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tyverb 250 mg comprimidos revestidos por película
lapatinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido contém ditosilato de lapatinib mono-hidratado, equivalente a 250 mg de lapatinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

70 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
105 comprimidos revestidos por película
140 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/440/004	70 comprimidos
EU/1/07/440/005	140 comprimidos
EU/1/07/440/006	84 comprimidos
EU/1/07/440/007	105 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

tyverb 250 mg [embalagem exterior apenas]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

[embalagem exterior apenas]

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

[embalagem exterior apenas]

PC

SN

NN

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Tyverb 250 mg comprimidos revestidos por película lapatinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Tyverb e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Tyverb
3. Como tomar Tyverb
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tyverb
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tyverb e para que é utilizado

Tyverb é utilizado para tratar certos tipos de cancro da mama (*com sobre-expressão HER2*) que se propagaram para além do tumor original ou para outros órgãos (cancro da mama *avançado* ou *metastizado*). Pode abrandar ou impedir o crescimento das células cancerígenas, ou mesmo matá-las.

Tyverb é prescrito para ser tomado em associação com outro medicamento anticancerígeno.

Tyverb é prescrito em **associação com capecitabina**, para doentes que já fizeram tratamento para o **cancro da mama avançado ou metastizado** anteriormente. Este tratamento prévio para o cancro da mama metastizado deve ter incluído trastuzumab.

Tyverb é prescrito em **associação com trastuzumab**, para doentes com cancro da mama metastizado com recetores hormonais negativos e que já fizeram anteriormente outro tratamento para o cancro da mama avançado ou mestatizado.

Tyverb é prescrito em **associação com um inibidor da aromatase**, para doentes com cancro da mama metastizado sensível a hormonas (cancro da mama mais suscetível de crescer na presença de hormonas), que não sejam elegíveis no presente para quimioterapia.

As informações sobre estes medicamentos estão descritas em separado no Folheto Informativo respetivo. **Peça ao seu médico** informação sobre estes outros medicamentos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Tyverb

Não tome Tyverb

- se tem alergia ao lapatinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

O seu médico irá fazer-lhe testes para avaliar o funcionamento do seu coração antes e durante o tratamento com Tyverb.

Informe o seu médico se já teve problemas cardíacos, antes de tomar Tyverb.

O seu médico também necessita de saber, antes de tomar Tyverb:

- se tem alguma doença do pulmão
- se tem inflamação do pulmão
- se tem algum **problema de fígado**.
- se tem algum **problema de rins**.
- se tem diarreia (ver secção 4).

O seu médico pedir-lhe-á testes para avaliar se o seu fígado funciona adequadamente antes e durante o tratamento com Tyverb.

Informe o seu médico se alguma destas condições se aplicar a si.

Reações cutâneas graves

Foram observadas reações cutâneas graves com Tyverb. Os sintomas podem incluir erupção cutânea, vesículas e descamação cutânea.

Informe o seu médico o mais cedo possível se apresentar qualquer um destes sintomas.

Outros medicamentos e Tyverb

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos à base de plantas e outros medicamentos obtidos sem receita médica.

É especialmente importante que informe o seu médico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente algum dos seguintes medicamentos. Alguns medicamentos podem afetar o modo de ação de Tyverb ou Tyverb afetar o modo de atuar de outros medicamentos. Estes incluem alguns dos medicamentos dos seguintes grupos:

- Hipericão – extrato de planta utilizado no tratamento da **depressão**
- eritromicina, cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, rifabutina, rifampicina, telitromicina – medicamentos utilizados no tratamento de **infecções**
- ciclosporina – medicamento utilizado para **suprimir o sistema imunitário** por exemplo, após transplante de órgãos
- ritonavir, saquinavir – medicamentos utilizados no tratamento do **VIH**
- fenitoína, carbamazepina – medicamentos utilizados no tratamento de **convulsões**
- cisaprida – medicamento utilizado no tratamento de certos problemas do **sistema digestivo**
- pimozida – medicamento utilizado no tratamento de certas **doenças mentais**
- quinidina, digoxina – medicamentos utilizados no tratamento de certos **problemas cardíacos**
- repaglinida – medicamento utilizado no tratamento da **diabetes**
- verapamil – medicamento utilizado no tratamento da **pressão sanguínea elevada** ou **problemas cardíacos** (*angina*)
- nefazodona – medicamento utilizado no tratamento da **depressão**
- topotecano, paclitaxel, irinotecano, docetaxel – medicamentos utilizados no tratamento de certos tipos de **cancro**
- rosuvastatina – medicamento utilizado no tratamento do **colesterol elevado**
- medicamentos que diminuem a acidez do estômago (utilizados no tratamento de **úlceras de estômago** ou **indigestão**)

Informe o seu médico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente, algum destes medicamentos.

O seu médico irá rever os medicamentos que estiver a tomar para se assegurar de que não está a tomar nada incompatível com Tyverb. O seu médico irá informá-lo quanto à existência de uma alternativa.

Tyverb com alimentos e bebidas

Não beba sumo de toranja enquanto estiver a fazer tratamento com Tyverb. Pode afetar a forma como o medicamento funciona.

Gravidez e amamentação

O efeito de Tyverb durante a gravidez não é conhecido. Não deve tomar Tyverb se estiver grávida a não ser que o seu médico lho recomende especificamente.

- **Se está grávida** ou pretende engravidar **informe o seu médico.**
- **Utilize um método contraceptivo seguro** para evitar ficar grávida enquanto estiver a tomar Tyverb e durante pelo menos 5 dias após a última dose.
- **Se engravidar** durante o tratamento com Tyverb, **informe o seu médico.**

Desconhece-se se Tyverb passa para o leite materno. Não amamente enquanto tomar Tyverb e durante pelo menos 5 dias após a última dose.

- **Se está a amamentar** ou planeia amamentar, **informe o seu médico.**

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Tyverb caso tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Será responsável por decidir se está capaz de conduzir um veículo motorizado ou desenvolver outras tarefas que requeiram elevada concentração. A sua capacidade para conduzir ou operar máquinas poderá estar afetada, devido aos efeitos indesejáveis possíveis de Tyverb. Estes efeitos estão descritos na secção 4 ‘Efeitos indesejáveis possíveis’.

Tyverb contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Tyverb

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico irá decidir qual a dose correta de Tyverb dependendo do tipo de cancro da mama a ser tratado.

Se lhe foi prescrito Tyverb em **associação com capecitabina** a dose habitual é de **5 comprimidos de Tyverb por dia**, numa dose única.

Se lhe foi prescrito Tyverb **em associação com trastuzumab**, a dose habitual é de **4 comprimidos de Tyverb por dia**, numa dose única.

Se lhe foi prescrito Tyverb em **associação com um inibidor da aromatase** a dose habitual é de **6 comprimidos de Tyverb por dia**, numa dose única.

Tome a dose prescrita todos os dias enquanto o seu médico lhe disser.

O seu médico irá aconselhá-lo quanto à dose dos outros medicamentos anticancerígenos, e quando tomá-los.

Tomar os seus comprimidos

- **Engula os comprimidos inteiros com água**, um após o outro, à mesma hora em cada dia.
- **Tome Tyverb pelo menos uma hora antes, ou pelo menos uma hora após a refeição.** Tome Tyverb na mesma altura em relação à refeição, todos os dias – por exemplo, pode tomar sempre o comprimido uma hora antes do pequeno-almoço.

Enquanto está a tomar Tyverb

- Dependendo dos efeitos indesejáveis que sentiu, o seu médico poderá recomendar-lhe que diminua a dose ou que pare o tratamento temporariamente.
- O seu médico pedir-lhe-á testes para avaliar a sua função cardíaca e hepática antes e durante o tratamento com Tyverb.

Se tomar mais Tyverb do que deveria

Contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente. Se possível, mostre-lhes a embalagem.

Caso se tenha esquecido de tomar Tyverb

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome apenas a próxima dose na altura estipulada.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Uma reação alérgica grave é um efeito secundário raro (pode afetar até 1 em cada 1000 pessoas) e pode desenvolver-se rapidamente.

Os sintomas podem incluir:

- erupção cutânea (incluindo erupções granulosas ou com comichão)
- pieira ou dificuldade em respirar
- inchaço das pálpebras, lábios ou língua
- dores nos músculos ou articulações
- colapso ou desmaio.

Informe o seu médico imediatamente se apresentar qualquer um destes sintomas. Não tome mais nenhum comprimido.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- diarreia (que o poderá desidratar e causar complicações mais graves)
Informe o seu médico imediatamente aos primeiros sinais de diarreia (fezes soltas), porque é importante fazer o tratamento de imediato. Informe também o seu médico imediatamente se a sua diarreia piorar. Mais conselhos em como reduzir o risco de diarreia no fim da secção 4.
- Erupção cutânea, pele seca, comichão.
Informe o seu médico se tiver erupção cutânea. Mais conselhos em como reduzir o risco de erupção cutânea no fim da secção 4.

Outros efeitos indesejáveis muito frequentes:

- perda de apetite
- sensação de mal-estar (náuseas)
- sentir-se doente (vómitos)
- cansaço, sensação de fraqueza
- indigestão
- prisão de ventre
- ferida da boca /aftas
- dor de estômago
- dificuldade em adormecer
- dores de costas
- dores nas mãos e pés
- dor nas articulações ou nas costas
- uma reação cutânea na palma das mãos ou na planta dos pés (incluindo formigueiro, dormência, dor, inchaço ou vermelhidão)
- tosse, falta de ar
- dor de cabeça
- hemorragia nasal
- afrontamentos
- queda de cabelo não habitual ou enfraquecimento capilar

Informe o seu médico se qualquer um destes efeitos indesejáveis se agravar ou o incomodar.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- efeito no modo como trabalha o seu coração

Na maioria dos casos o efeito no seu coração não causará sintomas. Se sentir sintomas associados a este efeito secundário estes poderão incluir batimento irregular do coração e falta de ar.

- problemas do fígado, os quais poderão causar comichão, olhos ou pele amarelados (icterícia), urina escura ou dor ou desconforto na parte superior direita do estômago
- anomalia das unhas – como uma infecção da pele que rodeia a unha e inchaço das cutículas
- fissuras na pele (cortes profundos na pele ou pele rachada)

Informe o seu médico se apresentar qualquer um destes sintomas.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- inflamação nos pulmões induzida pelo tratamento, com possível falta de ar ou tosse
Informe imediatamente o seu médico se apresentar algum destes sintomas.

Outros efeitos indesejáveis pouco frequentes incluem:

- resultados de análises sanguíneas com alterações na função do fígado (normalmente ligeiras e temporárias)

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas):

- reações alérgicas graves (*ver no início da secção 4*)

A frequência de alguns efeitos indesejáveis é desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis):

- batimento cardíaco irregular (alteração na atividade elétrica do coração)
- reação grave na pele que pode incluir: erupção cutânea, vermelhidão, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre ou combinação de alguns destes efeitos
- hipertensão arterial pulmonar (pressão sanguínea aumentada nas artérias (vasos sanguíneos) dos pulmões)

Se apresentar outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico ou farmacêutico se detetar quaisquer efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto.

Reduzir o risco de diarreia e erupção cutânea

Tyverb pode causar diarreia grave

Se tiver diarreia enquanto está a tomar Tyverb:

- beba bastantes líquidos (8 a 10 copos por dia), como água, bebidas desportivas ou outros líquidos claros
- coma alimentos com pouca gordura e ricos em proteínas em vez de alimentos com gordura ou condimentados
- coma vegetais cozinhados em vez de vegetais crus e descasque os frutos antes de os comer
- evite o leite e produtos derivados (incluindo gelado)
- evite os suplementos à base de plantas (alguns podem causar diarreia)

Informe o seu médico se a diarreia persistir.

Tyverb pode causar erupção cutânea

O seu médico examinará a sua pele antes e durante o tratamento.

Para cuidar da pele sensível:

- use produtos de limpeza sem sabão
- use produtos de beleza sem perfume, hipoalergénicos
- use protetor solar (com fator de proteção solar [SPF] 30 ou superior)

Informe o seu médico se tiver uma erupção cutânea.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tyverb

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister ou no frasco e na embalagem exterior.

Não conservar acima de 30°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tyverb

- A substância ativa de Tyverb é lapatinib. Cada comprimido revestido por película contém ditosilato de lapatinib mono-hidratado, equivalente a 250 mg de lapatinib.
- Os outros componentes são: celulose microcristalina, povidona (K30), carboximetilamido sódico (Tipo A), estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol (400), polissorbato 80, óxido de ferro amarelo (E172), e óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Tyverb e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Tyverb são ovais, biconvexos, amarelos e revestidos por película, gravados com 'GS XJG' num dos lados.

Tyverb está disponível em blisters ou frascos:

Blisters

Cada embalagem de Tyverb contém 70 ou 84 comprimidos em blisters de alumínio de 10 ou 12 comprimidos cada. Cada blister é perfurado centralmente e pode ser dividido em dois blisters com 5 ou 6 comprimidos cada, dependendo do tamanho da embalagem.

Tyverb está também disponível em embalagens múltiplas contendo 140 comprimidos incluídos em 2 embalagens, cada uma com 70 comprimidos.

Frascos

Tyverb está também disponível em frascos de plástico que contêm 70, 84, 105 ou 140 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Fabricante

Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Espanha

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanha

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Roménia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.